

Rec'd PCT/PTO 07 DEC 2004

10/517110

PCT/IB.03/02446 #3

04.06.03



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

REC'D 30 JUN 2003

WIPO

PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201440, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 10 de Junio de 2002.

Madrid, 23 de mayo de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

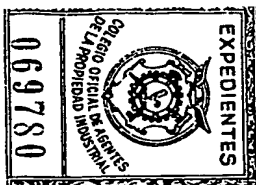
M. MADRUGA

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P20 020 1440

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICION A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

GENERALITAT DE CATALUNYA

DEPARTAMENT D'INDUSTRIA,
COMERC I TURISME

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

10 JUNY 2002

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION

BARCELONA

CODIGO
08

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

VITA-INVEST, S. A.

NOMBRE

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

DNI/CIF

A08450538

CNAE/PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. Font Santa, 12-14

LOCALIDAD SANT JOAN DESPI

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

Panamá, 1 - Madrid 28071

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CODIGO POSTAL 08970

CODIGO PAIS ES

CODIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

SEGADO FERRAN

NOMBRE

JAVIER

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

COMPRESOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CODIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 27

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 14

☒ DIBUJOS Nº DE PÁGINAS: 1

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: SOPORTE MAGNETICO

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

100.3101 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200201440

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Los comprimidos comprenden: manitol atomizado en por lo menos 59,5%; principio activo inferior o igual al 10%, donde por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm ; celulosa microcristalina 10-18%, con tamaño de partícula medio de 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ; croscarmelosa sódica 1-4%; y un agente lubricante 0,5-2%; donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido. Y también a un procedimiento que comprende: tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante; tamización del agente lubricante; mezcla de todos los componentes; y compresión directa de la mezcla final. Con los comprimidos de la invención se obtienen tiempos de disgregación inferiores además de una buena percepción en la lengua tras su disgregación, y se superan los problemas de resistencia mecánica insuficiente para las operaciones de envasado y transporte.

GRÁFICO

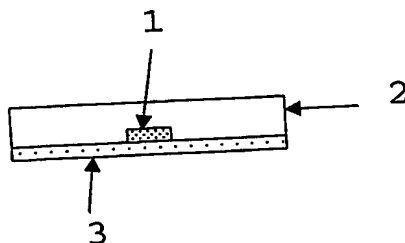


Fig.1



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P 2000201440

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN
10/06/2002

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE(S)
VITA-INVEST, S. A.

DOMICLIO C. Font Santa, 12-14
SANT JOAN DESPI

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
08970 BARCELONA ESPAÑA

72 INVENTOR (ES) JAVIER SEGADO FERRAN

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

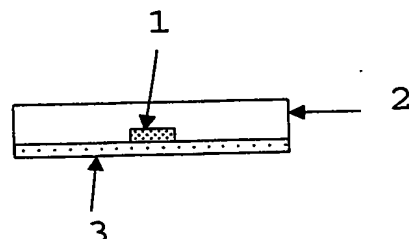


Fig.1

54 TÍTULO DE LA INVENCION
COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU
OBTENCIÓN.

57 RESUMEN

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Los comprimidos comprenden: manitol atomizado en por lo menos 59,5%; principio activo inferior o igual al 10%, donde por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 µm; celulosa microcristalina 10-18%, con tamaño de partícula medio de 50 µm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 µm; croscarmelosa sódica 1-4%; y un agente lubricante 0,5-2%; donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido. Y también a un procedimiento que comprende: tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante; tamización del agente lubricante; mezcla de todos los componentes; y compresión directa de la mezcla final. Con los comprimidos de la invención se obtienen tiempos de disgregación inferiores además de una buena percepción en la lengua tras su disgregación, y se superan los problemas de resistencia mecánica insuficiente para las operaciones de envasado y transporte.

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a comprimidos bucodispersables, es decir, comprimidos de administración oral que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal, en particular, en menos de 30 segundos, y al procedimiento para la obtención de los mismos.

Antecedentes de la invención

15 El desarrollo de formulaciones sólidas que se disgregan rápidamente en la boca sin necesidad de agua para su ingestión ha despertado un gran interés por las ventajas que supone para pacientes con dificultad para tragar como, por ejemplo, ancianos, niños, pacientes con trastornos mentales y pacientes no cooperadores, así como para la población en general, puesto que permite prescindir del agua para la administración del medicamento.

En la Farmacopea Europea 4ª edición, Suplemento 4.1, publicado en Octubre de 2001, se definen los comprimidos bucodispersables como comprimidos no recubiertos para ser colocados en la boca que se disgregan rápidamente antes de ser tragados. Se establece asimismo el requerimiento de que se disgreguen en menos de 3 minutos en el ensayo de disgregación para comprimidos y cápsulas, según método Ph. Eur. 2.9.1.

Se han desarrollado diversas tecnologías, basadas en procesos alternativos a los convencionales empleados para

con muy buena palatabilidad. Entre las más conocidas pueden citarse las que permiten obtener liofilizados orales, matrices por compresión de hebras de sacarosa y polioles y films o obleas. Sin embargo, las composiciones 5 obtenidas por dichas tecnologías presentan en mayor o menor grado inconvenientes como, por ejemplo, elevada fragilidad, extrema sensibilidad a la humedad ambiental, dificultad tecnológica para su obtención y especialmente un elevado coste su producción a escala industrial.

10

Con el fin de simplificar las tecnologías mencionadas anteriormente y, en particular, reducir los costes de producción y superar los inconvenientes mencionados, se han optimizado los procesos estándares de producción de 15 comprimidos.

Entre los procesos más utilizados para la obtención de comprimidos pueden destacarse:

a) Obtención de comprimidos por compresión directa de 20 mezclas que contienen al menos un excipiente inorgánico insoluble en agua, por ejemplo, fosfato cálcico, uno o más disgregantes, por ejemplo, crospovidona y, opcionalmente, excipientes solubles en agua. Dicha tecnología está registrada como Ziplets® por Eurand y 25 se encuentra descrita en la solicitud de patente internacional WO 9944580. Sin embargo, las composiciones utilizadas contienen un elevado porcentaje de excipientes insolubles que dejan mucho residuo en la boca y comprometen su palatabilidad;

30

b) Obtención de comprimidos por compresión directa de mezclas que contienen al menos un diluyente que no sea de compresión directa, por ejemplo, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, y un lubricante. Dicha tecnología 35 está registrada como Durasolv® por Cima, y se encuentra

descrita en la patente US 6.024.981;

c) Obtención de comprimidos multiparticulares constituidos por mezclas de principios activos microencapsulados y excipientes que contienen uno o varios agentes disgregantes, uno o varios agentes humectantes y un diluyente soluble de compresión directa. Dicha tecnología está registrada como Flashtab® por Prographarm y se encuentra descrita en la patente EP 0548356; y

d) Obtención de comprimidos bucodispersables que se disgregan en menos de 60 segundos en la cavidad bucal y que contienen manitol atomizado, crospovidona y otros excipientes, por compresión directa. Dicha tecnología se halla descrita en la solicitud de patente WO 00/57857 de Yuhan Corporation.

Sin embargo, todos los procesos descritos anteriormente para la obtención de comprimidos presentan en mayor o menor medida los siguientes inconvenientes:

- un contenido elevado de excipientes insolubles o principios activos microencapsulados que confieren a la formulación un tacto arenoso tras su disgregación en la cavidad bucal y, por tanto, problemas de palatabilidad.
- tiempos de disgregación excesivos para ser comparados con los liofilizados orales o las obleas que se disgregan generalmente en menos de 10 segundos.
- resistencia mecánica insuficiente para soportar operaciones convencionales de envasado y transporte.

Descripción de la invención

Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar comprimidos de administración oral que se disgreguen 5 rápidamente en la cavidad bucal, en particular, en menos de 30 segundos y cuya percepción en la lengua sea prácticamente impalpable tras su disgregación.

Un segundo aspecto de la presente invención es 10 proporcionar un procedimiento para la obtención de dichos comprimidos bucodispersables mediante compresión directa, entendiéndose por compresión directa un proceso de fabricación que sólo entrañe las operaciones de tamización, mezcla y compresión.

15

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se ha descubierto de forma sorprendente que empleando un diluyente de elevada 20 velocidad de disolución y elevada compresibilidad, y limitando la proporción y el tamaño de partícula de los ingredientes insolubles se pueden obtener mezclas de compresibilidad óptima. Estas mezclas permiten la obtención de comprimidos bucodispersables, cuyo tiempo de 25 disgregación en la boca es inferior a 30 segundos, preferiblemente inferior a 20 segundos, una vez en contacto con la saliva en la cavidad bucal y cuya percepción en la lengua sea prácticamente impalpable.

30 También ventajosamente, los comprimidos descritos en la invención presentan una resistencia mecánica suficiente como para resistir las operaciones de producción y distribución a diferencia de las formulaciones de rápida disgregación como los liofilizados orales, matrices por 35 compresión de hebras de sacarosa y polioles y films o



A 5x5 grid of dots forming the number 9. The dots are arranged as follows: Row 1: (1,1), (1,2), (1,3), (1,4), (1,5); Row 2: (2,1), (2,2), (2,3), (2,4), (2,5); Row 3: (3,1), (3,2), (3,3), (3,4), (3,5); Row 4: (4,1), (4,2), (4,3), (4,4), (4,5); Row 5: (5,1), (5,2), (5,3), (5,4), (5,5).

antiparkinsonianos: selegilina, apomorfina; ansiolíticos: diazepam, lorazepam, zolpidem; antiasmáticos: zafirlukast, montelukast; agentes para disfunción erectil: sildenafil; tanto en forma de base libre como en forma de sus sales 5 farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos o isómeros de los mismos.

Los comprimidos bucodispersables descritos en la presente invención se disgregan en menos de 30 segundos, 10 preferiblemente en menos de 20 segundos, una vez en contacto con la saliva de la cavidad bucal. Para determinar el tiempo de disgregación se ha estandarizado un método *in vitro*, alternativo y con mayor poder discriminante al descrito en Ph. Eur. 2.9.1 y un ensayo de 15 disgregación *in vivo*. Se ha demostrado que los valores obtenidos en ambos ensayos son reproducibles y están relacionados, siendo los valores *in vivo* siempre inferiores a los obtenidos *in vitro* (véase Parte Experimental, Ejemplo 1). Los ensayos empleados se hallan 20 descritos más adelante en el epígrafe "caracterización de comprimidos" descrito en la Parte Experimental de la presente invención.

El manitol atomizado, excipiente que existe disponible 25 comercialmente, como por ejemplo, MannogenTM EZ *spray dried mannitol* de SPI Pharma y Pearlitol[®] SD de Roquette, posee unas propiedades físicoquímicas y farmacotécnicas que lo hacen idóneo para constituir el diluyente adecuado de la presente invención. Son de destacar las siguientes:

- 30 - Es fácilmente soluble en agua (1 en 5,5 partes a 20 °C);
- Es rápidamente soluble en agua (5 g se disuelven en aproximadamente 5 s en 150 mL de agua a 20°C). Esta velocidad de disolución es muy superior a la del 35 manitol de compresión directa, del manitol polvo y de

- otros excipientes sacáridos relacionados. El manitol atomizado está constituido fundamentalmente por la forma cristalina α , a diferencia de las otras calidades de manitol, que están constituidas por la forma β .
- 5 Ambas calidades pueden diferenciarse fácilmente mediante el espectro de IR;
- Presenta una fluidez óptima para procesos de compresión directa (capacidad de flujo: 6 segundos y capacidad de sedimentación: 16-18 ml);
- 10 - Tiene elevada compresibilidad (Índice de Cohesión: 1500 - 2000);
- Presenta buen poder de dilución debido al tamaño y a la forma de la partícula, lo que permite aceptar cantidades importantes de principios activos de difícil
- 15 compresibilidad;
- Se trata de un producto con deformación por fragmentación cuando se somete a presión, lo que genera nuevas superficies particulares y lo hace insensible a la pérdida de compresibilidad por efecto de
- 20 sobrelubricación con lubricantes hidrófobos;
- Presenta elevada estabilidad química; no higroscópico y no forma reacciones de Maillard con grupos amino como otros excipientes sacáridos relacionados; y
 - Tiene óptimas propiedades organolépticas debido al
- 25 calor de disolución negativo (sensación de frescor), al poder edulcorante, aproximadamente el 50 % del de la sacarosa, y a la excelente palatabilidad debido a su reducido tamaño de partícula.
- 30 Se ha establecido que las mezclas de la presente invención deberán contener por lo menos un 59,5% de manitol atomizado.

Atendiendo al poder de dilución del manitol atomizado, en general, se ha establecido que las mezclas de la presente invención deberán contener por lo menos un 59,5% de manitol atomizado.

compresibilidad y la fluidez de la mezcla a comprimir, el contenido de principio activo no exceda del 10% en peso respecto al peso total del comprimido. Asimismo para garantizar la palatabilidad del producto acabado y la uniformidad de la mezcla se exige que el principio activo sea un polvo fino, donde por lo menos el 90% en peso del principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm .

10 Para minimizar el tiempo de disgregación y maximizar la resistencia mecánica de los comprimidos de la invención se ha diseñado un sistema promotor de la disgregación constituido por:

- Celulosa microcristalina (ej. Avicel® PH 101 o Emcocel® 50 M) de tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm , donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina es inferior a 250 μm . La proporción de celulosa microcristalina está comprendida entre 10 y 18% en peso respecto al peso total del comprimido, preferentemente entre 12 y 15%. Dicha cantidad permite mejorar significativamente la compresibilidad, reducir la friabilidad y disminuir sensiblemente el tiempo de disgregación. Cantidades superiores tienen un impacto negativo en la palatabilidad de la formulación y cantidades inferiores suponen empeorar el poder promotor de la disgregación.
- Croscarmelosa sódica (ej. Ac-Di-Sol®) presente en una proporción comprendida entre 1 y 4% en peso respecto al peso total del comprimido, preferentemente entre 2 y 3%. Cantidades superiores tienen un impacto negativo en la palatabilidad de la formulación, y no ofrecen ventajas significativas en la velocidad de disgregación.
- Eventualmente, puede añadirse un agente adsorbente de humedad como, por ejemplo, la sílice precipitada

anhidra (ej. Syloid®) a una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto al peso total del comprimido, que puede contrarrestar la hidrofobicidad de determinados principios activos y mejorar la fluidez
5 de la mezcla.

Preferiblemente, dicho sistema promotor de la disgregación estaría en una proporción comprendida entre 14 y 18,5% respecto al peso total del comprimido.

10

Los comprimidos de la presente invención pueden contener además, para mejorar la aceptación por el paciente, un sistema edulcorante/aromatizante constituido por:

- Un edulcorante artificial o mezcla de ellos que deberá
15 ajustarse en función de las propiedades organolépticas del principio activo. Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes: aspartamo, ciclamato sódico, sacarina sódica, glicirrizinato amónico, neohesperidina
20 dihidrochalcona. El contenido de agente aromatizante está comprendido entre 0,5 y 2% en peso respecto el peso total del comprimido.
- Un agente aromatizante, preferentemente un aroma en polvo microencapsulado sobre soporte soluble y
25 dispersable en agua. El contenido de aroma está comprendido entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido.

Opcionalmente, pueden añadirse polímeros o resinas de intercambio iónico que formen complejos con los principios
30 activos, permitiendo el enmascaramiento de sabores desagradables. Se pueden emplear, aunque la siguiente relación no excluye otras opciones, los siguientes: polividona, β -ciclodextrina, polacrilín potásico.

Ha dado especialmente buenos resultados para enmascarar principios activos de sabor desagradable el sistema constituido por aspartamo, glicirrizinato amónico, aromamentolado y L-mentol (0,1-0,2% en peso), que debido a su efecto refrescante tiene un efecto sinérgico con el manitol atomizado y buen poder enmascarador de sabores desagradables debido a su efecto residual. Por tanto, ventajosamente, la composición de la invención con este sistema edulcorante/aromatizante evita la utilización de procesos costosos como la microencapsulación o el recubrimiento de los principios activos con el fin de enmascarar su sabor amargo.

Finalmente, para facilitar la operación de compresión se deberá añadir un agente lubricante y, eventualmente, un agente antiadherente en proporción adecuada. Aunque el lubricante preferido es el estearato de magnesio, podrán emplearse, sin que esté limitado a otras opciones, otros lubricantes menos hidrófobos para contrarrestar en algún caso la hidrofobicidad de determinados principios activos como, por ejemplo, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol 6000, laurilsulfato sódico y mezclas de estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio (9:1) y ésteres de sacarosa. La proporción de lubricante estará comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido. La proporción de antiadherente, como por ejemplo, talco, sílice coloidal anhidra, estará comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total del comprimido.

30

Ventajosamente, la palatabilidad mejora todavía aún más si la proporción de insolubles es inferior al 20%. Ingredientes insolubles de la composición de la invención comprenden: celulosa microcristalina, croscarmelosa

sódica, agente adsorbente de humedad, agentes lubricantes, agentes antiadherentes y principios activos insolubles.

En la presente invención se ha puesto de manifiesto, que
5 se puede influir significativamente en la velocidad de
disgregación del comprimido modificando las dimensiones y
forma del comprimido. En general, cuanto menor es el
espesor del comprimido y mayor su porosidad, antes se
debilita la estructura de la matriz al entrar en contacto
10 con la saliva, ya que el proceso de disgregación se
produce tras la humectación de toda la matriz por
capilaridad. Asimismo cualquier forma que maximice la
superficie de contacto con la saliva reducirá
significativamente el tiempo de disgregación, llegando
15 incluso a valores de disgregación inferiores a 20
segundos. Es una forma preferida, aunque no excluyente, de
la presente invención el comprimido redondo, plano y
biselado de espesor comprendido entre 2,2 y 1,8 mm.

20 Así pues, las mezclas de los componentes descritos
anteriormente se transformarán en comprimidos
bucodispersables de acuerdo con el procedimiento para su
obtención descrito más adelante y definido en las
reivindicaciones adjuntas 12 a 14.

25

Los comprimidos según la invención presentan:

- una friabilidad inferior a 0,5%, preferiblemente inferior a 0,2 %;
- un tiempo de disgregación en la cavidad bucal inferior a 30 segundos, preferiblemente inferior a 20 segundos;
- y
- una densidad aparente comprendida entre 1,1 y 1,3 g/ml.

La densidad aparente de los comprimidos se define como el cociente entre el peso del comprimido y el volumen que ocupa en el estado sólido.

$V = \pi \cdot r^2 \cdot h$, si el comprimido es redondo y plano como es la forma preferente propuesta en la presente invención, siendo r el radio y h el espesor del comprimido). Se ha demostrado que las densidades aparentes de los comprimidos obtenidos con las composiciones de la presente invención correlacionan con la resistencia a la rotura de los comprimidos y con el tiempo de disgregación en la boca de los mismos. Asimismo se ha demostrado que comprimidos con densidades aparentes comprendidas entre 1,1 y 1,3 g/ml permiten garantizar las especificaciones de friabilidad y disgregación, objetivos de la presente invención.

Se ha observado también que, para garantizar que se cumpla la especificación del tiempo de disgregación en la cavidad bucal, los comprimidos deberían disgregarse en menos de 40 segundos en el ensayo de disgregación *in vitro* descrito en el epígrafe de caracterización de comprimidos de la Parte Experimental de la presente invención.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de dichos comprimidos bucodispersables que comprende una compresión directa. Los comprimidos descritos en la invención se obtienen por compresión de una mezcla pulverulenta en una forma sólida, cuyas dimensiones y forma, permiten minimizar aún más el tiempo de disgregación.

En particular, el procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha definido anteriormente, comprende las siguientes etapas:

- i) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante;
- ii) tamización del agente lubricante;
- iii) mezcla de todos los componentes; y

iv) compresión directa de la mezcla final.

En algunos casos pueden ser requeridos procesos de mezcla
secuenciales para garantizar la uniformidad de contenido
5 de la mezcla o para garantizar la funcionalidad de algunos
excipientes (ej. mezclas de principio activo con polímeros
para enmascaramiento de sabor).

Debido a la elevada compresibilidad de las composiciones
10 de la presente invención, es posible obtener comprimidos
con resistencia mecánica adecuada, aplicando reducidas
presiones durante el proceso de compresión, comprendidas
preferentemente entre 3 y 10 kN.

15 Se consideran mezclas aptas para compresión directa
aquellas que posean una capacidad de flujo inferior o
igual a 10 segundos, determinada según el método descrito
en Ph. Eur. 2.9.16 y/o una capacidad de sedimentación
($V_{10}-V_{500}$) inferior o igual a 20 ml, determinada según Ph.
20 Eur. 2.9.15.

Asimismo la mezcla deberá poseer un índice de cohesión
(IC) preferente superior a 700, siendo IC la pendiente de
la recta que ajusta los valores de Dureza (Newtons) en
25 función de la Fuerza de compresión (decaNewtons),
multiplicada por 10^5 .

Descripción de las figuras

30 La figura 1 muestra de forma esquemática el ensayo de
disgregación *in vitro*. En dicha figura 1, el comprimido 1,
se deposita en una placa de Petri 2 sobre un papel de
filtro con 9-10 ml de medio de disgregación 3.

Parte Experimental

A continuación, se exponen a título explicativo, sin que sea limitativo de la invención, realizaciones concretas mediante los siguientes ejemplos:

5

Procedimiento general:

- Pesar todos los componentes de la fórmula;
- Tamizar, excepto el lubricante, por una malla de 0,5 mm;
- 10 - Mezclar en mezclador Túrbula T2B durante 5 minutos;
- Tamizar el lubricante por una malla de 0,32 mm;
- Mezclar en mezclador Túrbula T2B durante 2 minutos; y
- Comprimir en máquina equipada con las herramientas de compresión adecuadas, según las especificaciones de
- 15 peso, espesor y dureza establecidas.

Caracterización de comprimidos:**Dureza (N):**

- 20 Se determina en durómetro Schleuniger 6D empleando el método de resistencia a la rotura descrito en Ph. Eur. 2.9.8. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

25 Peso (mg):

Se determina mediante balanza analítica sobre una muestra de 10 comprimidos. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

30 Espesor (mm):

Se determina mediante pie de rey sobre una muestra de 10 comprimidos. Se detalla valor medio y rango de las determinaciones.

35

Friabilidad (%):

Se determina en friabilómetro Pharmatest empleando el método descrito en Ph. Eur. 2.9.7.

5 Resistencia a la tracción (N/mm²):

Se calcula a partir de los valores medios de dureza y espesor según la fórmula $T = 2 \cdot F / \pi \cdot d \cdot h$; siendo "F" la resistencia a la rotura, "d" el diámetro del comprimido y "h" el espesor.

10

Ensayo de disgregación in vitro (s):

En una placa de Petri de vidrio de 100x10 mm se coloca un papel de filtro de 90 mm de diámetro (referencia: WH 1442090) y se vierte sobre dicha placa un volumen de 9-10 ml de medio de disgregación a temperatura ambiente (solución acuosa al 10% (p/p) de cobalto II cloruro 6-hidrato). Mover la placa hasta conseguir que todo el papel esté empapado y que no queden burbujas de aire por debajo de éste. Inmediatamente después de la preparación colocar un comprimido en la placa y accionar el cronómetro. Se observa como el agua sube por capilaridad y se considera el punto final de la disgregación cuando el comprimido se encuentra totalmente humectado. En cada placa se ensayan 6 comprimidos (Véase en la Figura 1: Ensayo de disgregación in vitro).

Ensayo de disgregación in vivo (s)

Colocar el comprimido bucodispersable sobre la lengua, accionar el cronómetro y chupar activamente hasta total disgregación. Se considera total disgregación cuando el comprimido se ha desmoronado en la boca, aunque todavía quede residuo sin ingerir. Anotar el tiempo en segundos. Se ensayan un máximo de tres comprimidos.

EJEMPLO 1

Se ha obtenido un placebo de comprimidos bucodispersables empleando el procedimiento general descrito inicialmente y la composición detallada en la Tabla I. En la misma Tabla I se resumen los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos. En las Tablas II y III se recopilan los resultados obtenidos en los ensayos de disgregación *in vitro* e *in vivo* por dos analistas 10 diferentes.

Tabla I: Comprimidos bucodispersables de placebo

composición para 1000 comprimidos	
Ingredientes	cantidad (g)
Manitol atomizado	108,0
Celulosa microcristalina	22,5
Croscarmelosa sódica	4,5
Aspartamo	2,0
Aroma de menta	2,0
Estearato de magnesio	3,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 9,2 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	141,8 (135,2- 146,9)
Dureza (N)	21 (15 - 28)
Espesor (mm)	1,94 (1,85 - 1,99)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,7
Friabilidad (%)	0,35
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	Véase Tabla II
tiempo disgregación <i>in vivo</i> (s)	Véase Tabla III

Tabla II: Tiempo de disgregación in vitro (segundos)

Placebo comprimidos bucodispersables Ejemplo 1		
Núm.	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	26	27
2	32	28
3	19	23
4	14	13
5	12	25
6	17	30
7	33	14
8	14	15
9	23	21
10	30	15
11	22	14
12	15	24
13	30	22
14	12	13
15	16	17
16	18	16
17	14	14
18	12	29
media	19,94	20,00
s	7,34	6,09
mín	12	13
máx	33	30

5

No existen diferencias estadísticamente significativas entre individuos a la hora de detectar el punto final en el ensayo de disgregación in vitro ($p=0,9804$)

Tabla III: Tiempo de disgregación in vivo (segundos)

Placebo comprimidos bucodispersables Ejemplo 1		
Nº	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	13	9
2	11	12
3	11	14
4	17	13
5	11	13
6	7	11
7	10	11
8	12	9
9	10	9
10	16	9
media	11,8	11,0
s	2,94	1,94
mín	7	9
máx	17	14

No existen diferencias estadísticamente significativas entre individuos a la hora de detectar el punto final en el ensayo de disgregación *in vivo* ($p=0,4817$). Sin embargo, si que se han detectado diferencias entre el ensayo de disgregación "*in vivo*" e "*in vitro*" ($p<0,05$). En general, los valores obtenidos en el ensayo *in vitro* son superiores a los obtenidos *in vivo*.

EJEMPLOS 2 A 6

Se han preparado cinco mezclas de placebo de comprimidos bucodispersables para determinar el contenido óptimo del sistema disgregante y diluyente propuesto, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con las composiciones detalladas en la Tabla IV. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan en la Tabla V.

Tabla IV: Comprimidos bucodispersables de placebo

Composición para 100 g					
Ingredientes	Cantidad (g)				
	Ej. 2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6
Manitol atomizado	84	74	79	-	81
Dextrosa compresión directa	-	-	-	79	-
Celulosa microcristalina	10	20	15	15	15
Croscarmelosa sódica	5	5	5	5	3
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1

5

Tabla V: Caracterización de los comprimidos de los Ejemplos 2 a 6

Parámetros	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.5	Ej.6
Forma	Redondo 9 mm, plano, biselado				
Peso medio (mg)	147,5	146,2	144,5	151,7	148,5
Dureza (N)	26,2	25,0	20,7	23,4	21,9
Espesor (mm)	2,09	2,12	2,15	2,09	2,12
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,9	0,8,	0,7	0,8	0,7
Friabilidad (%)	0,46	0,07	0,07	0,84	0,14
Tiempo disgregación in vitro (s)	24	21	19	27	18
Tiempo disgregación in vivo (s)	20	12	11	18	13
Palatabilidad	Residuo	Residuo (+)	Residuo	Residuo (++)	Correcta

Los resultados obtenidos en esta serie de experimentos corroboran la idoneidad del sistema promotor de la disgregación propuesto en la presente invención.

5 EJEMPLO 7

Se ha preparado una mezcla de ondansetrón comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la Tabla VI. Para determinar el impacto de la forma y
10 dimensiones del comprimido en el tiempo de disgregación se ha comprimido la mezcla con tres formatos distintos. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla VII.

Tabla VI: Comprimidos bucodispersables de 8 mg de ondansetrón

15

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Ondansetrón base	5,3
Manitol atomizado	73,1
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3
Aspartamo	1,3
Aroma de menta	1,3
Estearato de magnesio	1,0

Tabla VII: Caracterización de los comprimidos del
Ejemplo 7

Parámetros	Ej. 7a	Ej. 7b	Ej. 7c
Forma	Redondo 8 mm plano biselado	Redondo 9,0 mm plano biselado	Redondo 9,0 mm biconvexo
Peso medio (mg)	153,1 (151,4 -157,8)	150,4 (147,2 -153,8)	149,1 (147,4 -153,2)
Dureza (N)	22,3 (19-29)	21,5 (18-27)	23,1 (20-28)
Espesor (mm)	2,75 (2,71-2,8)	2,17 (2,11-2,2)	2,32 (2,31-2,4)
Resisten- cia a la tracción (N/mm ²)	0,65	0,7	0,7
Friabili- dad (%)	0,2 %	0,14 %	0,18 %
Tiempo disgrega- ción <i>in vitro</i> (s)	34,8 (32-38)	22,9 (19-26)	38,2 (34-41)
Tiempo disgrega- ción <i>in vivo</i> (s)	20 (18-25)	15 (14-16)	24 (22-27)

5

Se constata que los comprimidos planos disgregan significativamente más rápido que los convexas y que el espesor tiene asimismo impacto en el tiempo de disgregación.

11

EJEMPLO 8

Se ha preparado una mezcla de granisetron comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición y resultados 5 detallados en la Tabla VIII.

Tabla VIII: Comprimidos bucodispersables de 1 mg de granisetron

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Granisetron base	2,0
Manitol atomizado	75,0
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3,0
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	2,0
Aroma de naranja	1,5
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 5 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	51,5 (42,4-58,1)
Dureza (N)	23,5 (18-34)
Espesor (mm)	2,02 (1,97-2,08)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	1,5
Friabilidad (%)	0,08
Densidad aparente (g/ml)	1,2
Tiempo disgregación in vitro (s)	16,4 (13-21)
Tiempo disgregación in vivo (s)	11 (10-14)

EJEMPLO 9

Se ha preparado una mezcla de risperidona comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la 5 Tabla IX. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla IX.

Tabla IX: Comprimidos bucodispersables de 1 mg de risperidona

10

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Risperidona	1,0
Manitol atomizado	77,5
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	1,5
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	2,0
Aroma de naranja	1,5
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	Redondo 7,5 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	102,1 (93,2-106,1)
Dureza (N)	21,5 (16-42)
Espesor (mm)	2,01 (1,93-2,06)
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,9
Friabilidad (%)	0,2
Densidad aparente (g/ml)	1,17
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	19,7 (16-24)
tiempo disgregación <i>in vivo</i> (s)	12-15

EJEMPLO 10

Se ha preparado una mezcla de fluoxetina comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la 5 Tabla X. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla X.

Tabla X: Comprimidos bucodispersables de 20 mg de fluoxetina

10

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Fluoxetina clorhidrato	7,5
Manitol atomizado	71,0
Celulosa microcristalina	15,0
Croscarmelosa sódica	3,0
Glicirrizinato amónico	0,3
Aspartamo	1,0
L-mentol	0,2
Aroma de menta	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 13 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	301,3 (298,2-304,1)
Dureza (N)	34 (29-37)
Espesor (mm)	1,92
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,9
Friabilidad (%)	0,31
Densidad aparente (g/ml)	1,18
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	32,4 (28-36)
tiempo disgregación <i>in vivo</i> (s)	19 (16-21)

EJEMPLO 11

Se ha preparado una mezcla de paroxetina comprimidos bucodispersables, empleando el procedimiento general descrito inicialmente y con la composición detallada en la 5 Tabla XI. Los resultados obtenidos en la caracterización de los comprimidos se detallan también en la Tabla XI.

Tabla XI: Comprimidos bucodispersables de 20 mg de paroxetina

10

Composición para 100 g	
Ingredientes	Cantidad (g)
Paroxetina clorhidrato hemihidrato	9,1
Polacrilin potásico	9,1
Manitol atomizado	67,6
Celulosa microcristalina	10,0
Croscarmelosa sódica	0,5
Glicirrizinato amónico	0,5
Aspartamo	1,0
L-mentol	0,2
Aroma de menta	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Parámetros	Valores
Forma	redondo 13 mm, plano, biselado
Peso medio (mg)	302,1 (298,2-307,4)
Dureza (N)	31 (26-34)
Espesor (mm)	1,98
Resistencia a la tracción (N/mm ²)	0,8
Friabilidad (%)	0,19
Densidad aparente (g/ml)	1,15
Tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	36,4 (33-40)
tiempo disgregación <i>in vitro</i> (s)	31 33 34

Aunque la invención se ha descrito haciéndose referencia a las realizaciones específicas anteriores, deben considerarse dentro del alcance de protección de la
5 invención aquellas modificaciones y cambios que pudiera realizar un experto en la materia por práctica rutinaria.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219
2220
2221
2222
2223
2224
2225
2226
2227
2228
2229
2

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Comprimido de administración oral que se disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 30 segundos, que comprende:

i) manitol atomizado en una proporción de por lo menos 59,5%;

ii) principio activo en una proporción inferior o igual al 10%, en forma de polvo fino en el que por lo menos el 90% en peso de principio activo presenta un tamaño de partícula inferior a 100 μm ;

iii) celulosa microcristalina en una proporción comprendida entre el 10 y el 18%, con tamaño de partícula medio de aproximadamente 50 μm y donde por lo menos el 99% en peso de celulosa microcristalina presenta un tamaño de partícula inferior a 250 μm ;

iv) croscarmelosa sódica en una proporción comprendida entre el 1 y el 4%; y

v) un agente lubricante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso;

donde, si no se especifica lo contrario, los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del comprimido.

2. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,5% según Ph. Eur. 2.9.7.

3. Comprimido de administración oral según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que presenta una friabilidad inferior a 0,2% según Ph. Eur. 2.9.7.

4. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que presenta una dureza comprendida entre 1,1 y 1,3 kg/cm^2 .

5. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente aromatizante en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total 5 del comprimido.

6. Comprimido de administración oral según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que comprende un edulcorante artificial en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total 10 del comprimido.

7. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente adsorbente de humedad en una proporción comprendida entre 0,1 y 0,5% en peso respecto 15 al peso total del comprimido.

8. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende un agente antiadherente en una proporción comprendida entre 0,5 y 2% en peso respecto al peso total 20 del comprimido.

9. Comprimido de administración oral según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la proporción de insolubles es inferior al 20% en peso respecto al peso total del comprimido.

25 10. Comprimido de administración oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que posee una forma redonda, plana, biselada de espesor comprendido entre 1,8 y 2,2 mm.

11. Comprimido de administración oral según la 30 reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que disgrega rápidamente en la cavidad bucal en menos de 20 segundos.

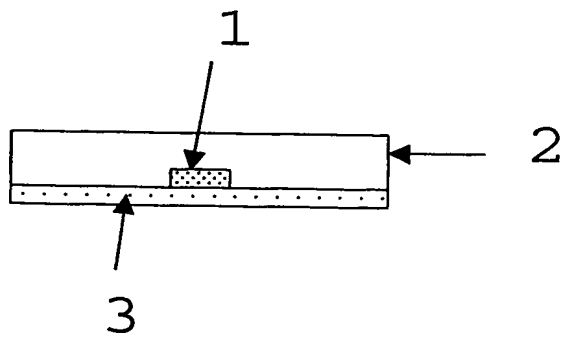
12. Procedimiento para la obtención de un comprimido de administración oral tal y como se ha 35 definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,

caracterizado por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

- i) tamización y mezcla de los componentes a excepción del agente lubricante;
- 5 ii) tamización del agente lubricante;
- iii) mezcla de todos los componentes; y
- iv) compresión directa de la mezcla final.

13. Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por
10 el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de flujo inferior o igual a 10 segundos según Ph. Eur.
2.9.16.

14. Procedimiento para la obtención de un comprimido según la reivindicación 12, caracterizado por
15 el hecho de que dicha mezcla final posee una capacidad de sedimentación inferior o igual a 20 ml según Ph. Eur.
2.9.15.

**Fig.1**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.